

Paris 1971

FACULTE DE MEDECINE BEAUJON-BICHAT

Année 1971

N° 679 K

T H E S E

pour le

DOCTORAT en MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

31

par

HAMEAU Daniel Louis

Né le 12 Avril 1937 à Lisieux (Calvados)

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

LE RISQUE CIRRHOGÈNE DANS L'HEPATITE VIRALE

Président : M. DOMART

-

Professeur

Année 1971

N° 679 K

T H E S E

pour le

DOCTORAT en MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

HAMEAU Daniel Louis

Né le 12 Avril 1937 à Lisieux (Calvados)

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

LE RISQUE CIRRHOGÈNE DANS L'HEPATITE VIRALE

Président : M. DOMART

-

Professeur



A la Mémoire de mon Père

dont le souvenir m'a aidé au cours
de ces études.

A ma Mère à qui je dois tout

dans la poursuite de ce travail.

En témoignage de mon affection.

A Monsieur le Professeur DOMART

Qui a bien voulu accepter la
présidence de cette thèse.

Avec toute ma reconnaissance.

I- INTRODUCTION

L'hépatite virale, qu'elle provienne d'une contamination par voie digestive, ou inter-humaine, ou qu'elle ait été secondaire à une véritable inoculation par la seringue, par transfusion sanguine, est une affection dont la fréquence et l'importance ne cessent de croître à travers le monde entier. Epidémique, ou endémique, les cas se multiplient, d'abord du fait de la contamination, ensuite parce que le diagnostic échappe de moins en moins à l'observation clinique, aux examens biologiques, aux études histo-cytologiques.

Nous nous sommes ici volontairement limité, étant donné l'ampleur du problème, à deux points particuliers :

- d'une part, nous n'envisagerons que les hépatites virales, infectieuses, en laissant de côté les formes d'inoculation ; car tout permet d'espérer que ce mode de contagion va de plus en plus régresser, par des techniques accrues de stérilisation. Par ailleurs, le diagnostic étiologique est relativement plus facile chez un sujet ayant eu, dans les délais d'incubation voulus, des injections thérapeutiques, des transfusions ;

- d'autre part, nous pensons qu'il est intéressant de centrer notre travail sur une redoutable et toujours possible complication de l'hépatite virale : la cirrhose du foie. A en juger par la littérature d'il y a quelques années, l'évolution

d'une hépatite pouvait se faire non exceptionnellement vers la sclérose, la nécrose, la cirrhose. Puis dans les publications de ces derniers temps, il semble que la cirrhose post-hépatitique ait perdu de l'intérêt et que cette complication n'obsède plus les cliniciens comme ce fut le cas naguère. On peut penser qu'une meilleure connaissance des lésions parenchymateuses, grâce à la ponction-biopsie du foie, à la laparoscopie, a permis de mieux saisir l'évolution anatomo-pathologique et de mieux la freiner, par exemple par un traitement corticothérapique, et parfois aussi antibiotique. Cette impression favorable de raréfaction des évolutions cirrhogènes des hépatites virales, nous chercherons à la confirmer en utilisant des faits concrets, des statistiques, des observations.

Nous pensons donc qu'un travail consacré au "risque cirrhogène" de l'hépatite virale tel qu'il doit être actuellement envisagé offre un intérêt à la fois dogmatique, et pratique. Dogmatique, car il est impératif de suivre, par la cytologie, par la biologie, l'évolution de la maladie et de ses possibles retentissements parenchymateux et d'en élucider le mécanisme, virologique, immunologique. Pratique, car des mesures préventives et curatives s'imposent, permettant d'éviter dans toute la mesure du possible cette redoutable forme cirrhogène de l'hépatite virale.

Les points principaux que nous envisagerons ici sont les suivants :

- dans quelles proportions, dans quelle fréquence, la cirrhose risque-t-elle de venir compliquer une hépatite virale ?
- comment se constitue-t-elle ?
- comment se manifeste-t-elle, sur le plan clinique, sur le plan biologique, sur le plan histopathologique ?
- par quels moyens peut-on l'éviter, ou l'atténuer, voire la guérir ?

C'est faire prévoir le plan de notre travail :

- un historique, qui permettra de suivre la succession des acquisitions, l'évolution des idées, au fur et à mesure que les connaissances progressaient en virologie, en cytologie, en biochimie ;

- un exposé étiopathogénique, permettant de chiffrer la fréquence de l'hépatite virale, de sa complication cirrhogène ; de préciser le type d'hépatite plus particulièrement exposé au risque cirrhogène, la nature des virus en cause, le mécanisme pathogénique enfin ;

- un exposé anatomoclinique, comprenant et le tableau clinique, et les aspects pathologiques de la glande hépatique ;

- les formes cirrhogènes seront alors isolées, avec leurs aspects, leur pronostic ; puis leur diagnostic, et enfin, leur traitement, tant préventif que curatif.

Avant d'aborder notre exposé, nous voudrions rappeler quelques définitions :

on n'a d'abord envisagé que l'ictère infectieux, parce que seule la coloration des téguments, des muqueuses, des selles et des urines, permettait d'envisager une atteinte hépatique ; par la suite, on sut distinguer l'hépatite infectieuse, l'hépatite virale, épidémique, qui peut fort bien demeurer anictérique. L'hépatite épidémique est une affection spécifique et contagieuse, dûe à un (ou maintenant plusieurs) virus filtrant, connaissant le plus souvent un mode bénin, incubation de 18 à 40 jours, ictère fébrile guéri en deux à quatre semaines, sans séquelles. Mais des formes graves, compliquées, sont possibles, et la cirrhose, terme de désignation purement anatomo-pathologique, mais susceptible de connaître de très nombreuses étiologies, en est une. La cirrhose désigne un état anatomique comportant

des altérations parenchymateuses, lésions cellulaires allant de la clarification à la nécrose, et réaction hyperplasique ; une prolifération mésenchymateuse, avec hyperplasie kuppférienne, collagénisation des fibres de réticuline, fibrose septale et intralobulaire, nodules inflammatoires. S'y ajoutent des altérations vasculaires, striction des rameaux intra-hépatiques de la veine sus-hépatique par les nodules de régénération, si importants dans l'hépatite virale. Parfois aussi on constate des néo-canalicules biliaires et des surcharges de pigments biliaires, d'hémosidérine. L'essentiel réside dans le remaniement architectural de type nodulaire qui distingue la cirrhose de la fibrose.

Il nous paraît intéressant de rappeler la succession des travaux qui ont abouti aux conceptions actuelles et de l'hépatite virale, et de sa forme cirrhogène.

II- HISTORIQUE

On comprend aisément que furent d'abord connus les ictères infectieux, dont la clinique évidente facilitait le diagnostic, la notion d'hépatite n'ayant été acquise que des siècles plus tard, par l'histopathologie, la biochimie, et récemment la virologie et l'immunologie.

HIPPOCRATE déjà décrivait l'ictère et lui attribuait une origine infectieuse. VARAY cite le Pape ZACHARIAS qui en 751 après J.C. préconisait la ségrégation des ictériques, car il les avait reconnus comme étant contagieux.

Par la suite, et au long des siècles, on devait parler de "fièvres bilieuses", très hétéroclites dont se détacha, au début du XX^e siècle seulement, l'ictère catarrhal de BAMBERGER et de VIRCHOW ; il était attribué à un bouchon muqueux au niveau de la voie biliaire principale, à son embouchure duodénale. Cette notion d'obstruction, qui continua à être retenue jusque vers 1920, orienta cependant vers une exploration du contenu duodénal et vers la conception du catarrhe duodénal, autour des années 1930. Mais bien des cas d'ictères ne pouvaient s'expliquer par la théorie catarrhale. On invoqua alors une infection canaliculaire, un oedème et une inflammation de la tête du pancréas, un spasme oddien, par obstruction, par achalasie.

Pourtant l'idée d'une atteinte hépatique avait été formulée dès 1892 par MINKOWSKI, puis par WIDAL, LEMIERRE,

ABRAMI, qui parlent d'hépatite descendante. En 1912, COCKAYNE publie une étude intitulée Ictère catarrhal, jaunisse épidémique et leurs relations avec l'atrophie jaune du foie. MARTIN pensait en 1918 que ce type d'ictère devait provenir plus d'une infection de système que d'un processus catarrhal. A propos de la spirochétose ictéro-hémorragique, INADA et IDO en 1914 décrivent une hépatite ictérigène spécifique. COSTA et TROISIER utilisent le terme de troisième ictère pour désigner des formes épidémiques sans contagion inter-humaine démontrée. Pour eux, bien des ictères catarrhaux simples, sporadiques, sont de même nature que les jaunisses observées en période d'épidémicité. GUY ALBOT consacre sa thèse, soutenue à Paris en 1931, au thème "hépatites et cirrhoses" : l'étude histologique d'une biopsie hépatique au cours d'un ictère catarrhal lui permet d'observer des lésions d'hépatite diffuse, première étape d'une hépatite autonome qui va bientôt se consolider. BLUMER en 1925 avait déjà donné à l'ictère catarrhal une origine hépatique, et FIESSINGER parle d'ictères hépatolytiques. LOEPER, LEMAIRE et VARAY en 1937 traitent des hépatites ictérigènes bénignes et malignes ; l'hépatite cette fois acquiert son autonomie, devient indépendante de l'ictère catarrhal et connaît deux formes : l'une bénigne, l'autre maligne.

EPPINGER en 1935 parle d'hépatite séreuse tandis que NAUNYN en 1919 avait retenu une théorie de la cholangie. Le problème de l'hépatite ictérigène demeurait donc confus. LAIGNEL LAVASTINE et collaborateurs, en 1937, donnent une description anatomo-clinique d'un ictère grave prolongé, cirrhogène ; CHIRAY et GUY ALBOT font une remarque analogue toujours en 1937. Mais si l'on admettait la réalité d'une hépatite, encore en fallait-il établir la nature. On avait bien recherché un germe responsable, et faute de l'isoler, MAC DONALD avait admis l'intervention d'un "virus invisible". KRARUP et ROHOLM

en 1941, alors que les travaux allemands réussissaient l'isolement et le passage de ce qu'ils pensaient être l'agent infectieux, ont pu suivre la constitution d'une cirrhose consécutive à une hépatite aiguë, en recourant à la ponction-biopsie. KALK entre 1932 et 1947 mettait au point la laparoscopie.

CHABROL en 1943 s'inquiète de l'avenir hépatique des ictères infectieux ; l'année suivante FIESSINGER affirme la réalité de l'ictère cirrhogène, tandis que les recherches virologiques aboutissent à la description du virus SH différent du virus IH (HAVENS, MAC CALLUM 1944). SALADIN-VELEZ en 1946 consacre sa thèse aux hépatites primitives, ictériques et cirrhogènes. SHERLOCK deux ans plus tard affirme la réalité de la cirrhose post-hépatitique. SHELDON et JAMES la même année apportent une observation de cirrhose hépatique consécutive à une hépatite infectieuse. KOSZALKA en 1949 à propos d'une série de 100 cas précise les possibles séquelles de l'hépatite, en particulier la cirrhose portale. La ponction-biopsie désormais de pratique courante permet à GIRAUD, CAZAL et collaborateurs de suivre la transformation cirrhogène d'une hépatite infectieuse. Dans le cas de DAMORDARAN, la cirrhose était de localisation portale. RUMBALL et collaborateurs traitent une cirrhose post-hépatitique par l'auroéomycine, seul antibiotique agissant sur les virus. PERKINS et BAGGENSTOSS la même année 1950 considèrent une hépatite virale comme la cause d'atrophies et de cirrhoses du foie ; PATEK pose le problème avec précision, et démontre les rapports entre hépatite aiguë et cirrhose du foie, thèse repris une fois encore par KUNKEL.

J. CAROLI consacre deux études aux cirrhoses post-ictériques et TRAISSAC parle de cirrhoses infectieuses. THALER en 1952 propose une explication pathogénique aux cirrhoses

secondaires aux hépatites virales. SOHIER et collaborateurs obtiennent la régression clinique et histologique de la cirrhose post-hépatitique par un traitement antibiotique, auréomycine et terramycine. BADON en 1952 consacre sa thèse soutenue à Lyon aux cirrhoses post-ictériques, thème traité l'année suivante par BAGGENSTOSS, puis en 1954 par REYNELL, par MIGEON. CATTAN et CARASSO toujours en 1954 tentent une cortisonothérapie dans les cirrhoses post-ictériques. SPAIN en 1955 rapporte une observation de cirrhose secondaire à une hépatite virale, RATNOFF en 1957 fait une belle mise au point de la question, mais reconnaît que si parfois une cirrhose s'installe à la suite de ce qui paraît être une hépatite infectieuse aiguë, les facteurs responsables, le type de cirrhose constitué, demeurent inconnus. Cependant l'observation la plus vigilante permet une accumulation de faits. CRISMER, DREZE et ETEVE précisent en 1958 les étapes laroscopiques et histologiques permettant le diagnostic de cirrhose post-hépatitique. PRIME consacre sa thèse soutenue à Marseille en 1960, aux cirrhoses consécutives aux hépatites à virus A et B et apporte treize observations personnelles. Un grand pas est fait dans le domaine cytologique grâce à la microscopie électronique, qui permet à JEZEQUEL, GUY ALBOT et NEZELOF de décrire les cellules clarifiées de l'hépatite parenchymateuse (1960). Citons encore le travail centré sur l'histogénèse présenté par Mme BOURGEOIS et concernant l'évolution cirrhogène des hépatites infectieuses.

WAREMBOURG en 1962 apporte un nouveau cas d'hépatite anictérique évoluant vers la nécrose puis vers la cirrhose. La microscopie électronique permet alors d'obtenir des précisions sur l'ultra-structure du foie au cours des hépatites virales et de suivre l'évolution progressive, ou le plus souvent régressive, des lésions cytologiques (GUY ALBOT et Mme JEZEQUEL 1962).

Ces dernières années, et malgré l'amélioration des moyens d'étude, tout se passe comme si l'évolution cirrhogène des hépatites virales se raréfiait ; nous n'avons guère trouvé que le cas de STAHL et BOCKEL pour illustrer en 1963 cette éventualité. Pourtant l'intérêt persiste, comme on le voit dans le travail de VARAY et BERTHELOT (1969) et dans l'étude de BOGGS et MELNICK (1970).

III- ETIOPATHOGENIE

Nous avons cherché à apprécier la fréquence de l'évolution cirrhogène de l'hépatite virale, mais pour cela il nous a d'abord fallu envisager celle de l'hépatite virale dans son ensemble, indépendamment de ses causes et de son degré de sévérité ; à rechercher si la tendance cirrhogène se manifestait dans un type d'hépatite virale plutôt que dans un autre type, si le virus en cause intervenait en tant que facteur favorisant ; enfin, le mécanisme pathogénique de cette complication de l'hépatite.

- Fréquence : Bien avant que fut connue la nature virale de l'hépatite, et même avant que l'atteinte parenchymateuse ait été établie, on connaissait empiriquement l'existence d'épidémies et l'universalité de l'affection. Mais on sait aujourd'hui qu'il existe des formes anictériques, et même infra-cliniques, ce qui rend toute appréciation numérique de fréquence plus difficile encore.

Le Comité des Experts de l'Hépatite de l'OMS avait montré en 1964 la progression des cas d'hépatite infectieuse pour 100.000 habitants dans les principaux pays du monde. On remarquera dans ces statistiques que dans les pays scandinaves les cas d'hépatite diminuent numériquement entre 1950 et 1962, par exemple au Danemark les chiffres tombent de 158 pour 100.000 habitants en 1950 à 24 en 1962 ; par contre en Italie le taux passe de 0,7 pour 100.000 en 1950 à 11 en 1964. Mais

étant donné les difficultés rencontrées pour préciser la fréquence réelle de l'hépatite virale, puisque bien des cas échappent au diagnostic exact, il est plus difficile encore d'apprécier le pourcentage de cas évoluant vers la cirrhose. Nous avons dit à propos de l'aspect historique de la question, qu'une régression de fréquence paraissait se dégager de l'étude de la littérature de ces dernières années, peut-être du fait de l'amélioration de la prise de position thérapeutique. On peut aborder le problème sous un autre angle, et calculer les pourcentages respectifs des étiologies des cirrhoses hépatiques observées. C'est ce qu'a fait LASCOMBES chez l'enfant, et pour lequel 60 % des cirrhoses infantiles sont d'origine virale ; sur 100 cirrhoses, l'auteur espagnol trouve 25 fois une hépatite virale initiale. La cirrhose relève de cette étiologie dans 1 à 5 % des cas pour LEMAIRE, dans 5 à 10 % pour CACHIN, dans 10 % des cas pour FAUVERT. La fréquence de l'évolution cirrhogène des ictères viraux paraît élevée pour CHARMOT, elle varie selon les auteurs entre 1 et 20 %. On arrive avec les observations suivies d'hépatite virale à des appréciations plus vraisemblables de 1,5 % selon AUGERWALL. Si par contre on recherche chez les cirrhotiques des signes inflammatoires témoignant d'une hépatite antérieure, on arrive avec BOULET et MIROUZE à la proportion énorme de 50 %. TRAISSAC attribue même à 65 % des cirrhoses une étiologie infectieuse.

Il faut faire une place à part aux cirrhoses post-hépatitiques observées avec une grande fréquence dans les formes dites "Algériennes" et dans les cas observés en Afrique Noire, qui posent des problèmes entièrement différents.

Toujours sur le plan de l'étiologie, il semble que l'évolution cirrhogène d'une hépatite virale est favorisée par le sexe féminin et la période de la ménopause ; par les troubles

nutritionnels contemporains de l'atteinte hépatique, par l'absence de repos suffisant après la période clinique de l'hépatite ; par les lésions antérieures frappant le foie, stéatose alcoolique, dénutrition en particulier protéidique, parasitoses, infection intestinale et biliaire.

- Aspects virologiques : Après avoir été considérée comme relevant d'un agent infectieux unique, l'hépatite virale actuellement est attribuée à deux ou même à plusieurs virus, chacun déterminant un type clinique et anatomo-pathologique particulier de la maladie. On pouvait alors se demander dans quelle mesure le type du virus favorisait l'évolution cirrhogène. Le virus A de l'hépatite infectieuse a été bien caractérisé par les travaux de l'OMS : sa durée d'incubation pour la réalisation de la maladie typique est de 15-40 jours, en moyenne 30 jours. Il est présent dans les selles des sujets infectés, pendant des mois (16 au maximum des observations actuelles), dans le sang au cours de la période d'incubation et de la phase aiguë, avec une virémie maximale de huit mois. L'immunité apparaît de façon homologue. Des doses modérées de gamma-globulines préparées à partir du sérum humain exercent une action préventive et atténuatrice ; le virus B entraîne pour la maladie une incubation de 60 à 160 jours, la transmission se faisant par voie parentérale, puisque ce type de virus n'est pas excrété dans les fécès. La virémie peut se prolonger pendant des années. La prévention par gamma-globulines est moins évidente qu'avec le virus A.

Pour ce qui est de l'hépatite dite infectieuse, par opposition avec l'hépatite d'inoculation, on peut dire que la transmission se fait par voie orale, à partir du germe pathogène intestinale, particulièrement résistant, par ingestion d'eau, d'aliments, ou par contact humain. L'excrétion du virus

précède l'apparition des signes cliniques, et atteint rapidement des taux élevés, ce qui rend compte de la possibilité et de l'extension d'épidémies ; le mode d'élimination fécale du virus est le même, que l'hépatite soit ou non ictérogène. Dans les formes inapparentes, par conséquent la propagation reste réelle.

Quant aux proportions d'hépatite virale évoluant vers la cirrhose, indépendamment du type d'agent pathogène en cause, elles restent impossibles à fixer dans les formes anictériques ; les statistiques avancent des chiffres variant entre 6,5 et 15 %. Mais nous verrons que le terme de cirrhose est appliqué au terme ultime de l'hépatite chronique et que certains critiquent la valeur accordée aux seules données anatomo-pathologiques obtenues par ponction-biopsie. Nous y reviendrons plus loin.

IV- ANATOMO-CLINIQUE

RATNOFF, en 1957, posait la question :

- quel est le type de cirrhose susceptible de compliquer l'évolution d'une hépatite virale ? On admet actuellement que la variété la plus fréquente est la cirrhose dite post-nécrotique. Mais d'autres types ont été également décrits. D'ailleurs il faut s'entendre sur le terme de cirrhose post-nécrotique qui classiquement implique une nécrose de la cellule hépatique, la régénération du parenchyme, la formation de larges bandes de tissu conjonctif traversant irrégulièrement la glande hépatique. Mais dans bien des zones, le foie a conservé son architecture normale. Ces lésions ont été appelées entre autres noms, atrophie jaune aiguë du foie, hyperplasie multi-lobulaire nodulaire, cirrhose nodulaire, cirrhose toxique, en contraste avec la cirrhose de LAENNEC dans laquelle une fibrose diffuse frappe tous les lobes dont les rapports sont ainsi interrompus entre eux : ce caractère diffus est tel qu'à tous les champs étudiés, les perturbations sont observées ; l'infiltration graisseuse de la cirrhose de LAENNEC est absente ou minime dans la cirrhose post-nécrotique. A l'origine de celle-ci, l'hépatite virale occupe une place prépondérante : RATNOFF sur 45 cas de cirrhose trouve douze fois toutes les raisons de diagnostiquer une hépatite virale initiale, sur le plan clinique, sur le plan épidémiologique (notion de contagion avec des sujets atteints d'hépatite virale reconnue). On s'est demandé quel type particulier d'hépatite virale était susceptible de donner lieu à une

évolution cirrhogène : hépatite grave, prolongée, ou récidivante selon SHERLOCK, encore que selon SPAIN la cirrhose a pu compliquer des formes nullement sévères d'hépatite virale. On ignore quels sont les facteurs constitutionnels et exogènes favorisant si certains agents chimiques, thérapeutiques, d'action hépatotoxiques, interviennent plus particulièrement. Les conditions diététiques semblent peu importantes dans l'évolution cirrhogènes, alors qu'elles sont considérées comme favorisant l'hépatite virale.

Voyons, rapidement, l'aspect clinique de l'hépatite virale, pour insister sur les modalités de l'évolution cirrhogène ultérieure :

L'incubation, nous l'avons vu, est approximativement de 15-40 jours pour les virus du groupe A, de 40 à 160 jours pour le groupe B. L'hépatite ictérigène aiguë connaît une phase prodromique atypique de syndrome infectieux banal, pseudo-grippal, dominé cependant par des signes digestifs, nerveux aussi. Le foie non augmenté est sensible, la rate est accessible dans 10-15 % des cas, une poly-adénomégalie est constatée dans 80 % des cas. Puis vient la phase ictérique, qui persiste de quelques jours à quelques mois, avec hypertrophie du foie dans 60 % des cas. Mais il existe des formes anictériques, dont l'évolution est d'ailleurs superposable à celle des formes ictériques avec cependant fièvre discrète ou absente, anorexie, souvent hypertrophie du foie. L'incertitude pronostique est la même dans les formes ictériques et anictériques : aggravation fulminante, parfois mortelle, évolution progressive vers la cirrhose.

Des formes chroniques sont possibles, fibrosantes, cirrhogènes, ou non. Il est donc difficile d'établir un pronostic général. Dans les formes dites habituelles de l'hépatite virale, la guérison est atteinte plus ou moins rapidement, au

moyen d'une phase de convalescence dont la durée dépend de la gravité, de la durée, du type anatomo-clinique et du terrain. Un repos très prolongé, plusieurs semaines ou mois, semble la condition d'une guérison totale et de la prévention des rechutes, observées dans plus de 4 % des cas. Le pronostic global indique une mortalité de 0,2 % lorsque l'hépatite virale a frappé des sujets jeunes et bien portants. Sur le plan individuel, le pronostic est imprévisible, et se fonde sur les données des examens et épreuves biologiques. On admet cependant que 80 % des sujets atteints guérissent sans séquelles.

Pour comprendre ces séquelles, et plus particulièrement la constitution de la cirrhose post-hépatitique qui nous intéresse ici, il nous faut rappeler l'anatomie macroscopique et microscopique des hépatites virales, telle qu'elle a pu être établie, après une phase initiale qui ne disposait que d'éléments nécropsiques, d'après les données de la laparoscopie et surtout de la ponction-biopsie du foie.

A la période d'état, l'hépatite correspond à un gros foie rouge, brillant, à séreuse distendue ; dans la majorité des cas l'évolution se fait vers la guérison. Mais si l'hépatite se prolonge, on arrive au stade du gros foie blanc, avec séreuse épaissie et infiltration des espaces péri-acineux. A ce stade la guérison est encore possible ; dans le cas contraire, apparaîtront d'autres aspects : gros foie tâcheté, foie tubéreux, foie cirrhotique enfin (KALK).

Selon LENZI et CAVASSINI, par contre, l'étude laparoscopique de 182 cas d'hépatite virale a permis d'affirmer l'absence d'aspect univoque au stade aigu, en tous cas pas d'image propre à cette affection. A la phase pré-ictérique on trouve aussi bien un foie normal, qu'une congestion diffuse avec tension de la capsule.

CAROLI établit, à la phase ictérique, que le foie peut être de couleur normale, plus souvent il est rouge vif, parfois encore pâle, ischémié, avec des ectasies lymphatiques, ou biliaires ; la glande est verdâtre dans la forme cholestatique de l'hépatite virale. Outre la coloration établie par "chromo-diagnostic" il faut en laparoscopie savoir apprécier le volume, l'aspect du bord antérieur, arrondi, la surface, lisse, la consistance, variable, du foie. La vésicule biliaire peut être flasque, ou congestive, tendue.

Les aspects varient selon la forme clinique : tous les aspects sont possibles, sauf ceux qui correspondent à la rétention biliaire, dans les hépatites anictériques. Dans les formes prolongées, le foie est souvent pâle, avec une surface plissée, ondulée, du fait des bouleversements profonds de nécrose et de régénération ; la capsule est souvent épaissie.

Quant au passage de l'hépatite prolongée ou subaiguë à la cirrhose post-hépatitique, il va donner en laparoscopie une succession d'aspects macroscopiques dépendant des lésions mésenchymateuses ou parenchymateuses. Au début l'image est celle de l'hépatite aiguë banale. Ultérieurement apparaissent les valonnements, les ondulations, traduction de lésions persistantes mettant en doute la guérison : on se trouve bien devant une forme prolongée. Dans de tels cas on a souvent noté la coloration verdâtre du foie, son bord rigide, érectile, découvrant la face inférieure ; parfois aussi la glande est pâle réalisant le gros foie blanc (KALK). Mais VARAY insiste dans ces formes subaiguës cirrhogènes, sur la déformation en surface, laquelle devient gondolée, irrégulière, porteuse de cratères déprimés rétractant la capsule : ce sont des zones de nécrose, des foyers cicatriciels. On se trouve ainsi devant

un processus évolutif double, comportant simultanément la dégénérescence et la régénération, d'où cet aspect nodulaire reproduisant la classique cirrhose nutritionnelle.

L'aspect anatomo-microscopique est aujourd'hui bien connu, tant dans l'hépatite virale classique que dans les étapes évolutives aboutissant à la cirrhose : cela grâce à la ponction biopsie. Les travaux de GUY ALBOT, JEZEQUEL et NEZELOF, menés comparativement en microscopie optique et en microscopie électronique, permettant d'établir en détail quatre types de lésions élémentaires :

- les lésions parenchymateuses dégénératives et nécrotiques
- les lésions parenchymateuses régénératrices ;
- les lésions mésenchymateuses ;
- l'ictère tissulaire

aspects qui évidemment varient en intensité selon qu'il s'agit d'hépatites virales bénignes, évoluant vers la guérison, les formes malignes, et enfin les formes cirrhogènes.

* Les lésions parenchymateuses dégénératives et nécrotiques comportent des altérations cellulaires mineures : clarification cellulaire, ballonnisation ; une homogénéisation acidophile, avec disparition des grains basophiles du protoplasme ; une nécrose acidophile, dite par FIESSINGER dégénérescence ou nécrose atrophique, qui appartient encore aux formes curables ; une nécrose autolytique, par digestion enzymatique, frappant à la fois le noyau et le cytoplasme ; on constate simultanément une atteinte du parenchyme avec nécrose et autolyse des hépatocytes et du tissu réticulo-endothélial. Cliniquement, il s'agit d'hépatites aiguës ou suraiguës.

Il est enfin exceptionnellement observé une stéatose à grosses vésicules, sauf dans certaines hépatites très aiguës ou même suraiguës : il s'agit alors d'une dégénérescence cellulaire

avec vacuolisation lipidique intense du cytoplasme et des noyaux frappés de lipophanérose dégénérative, à distinguer d'une surcharge lipidique.

* Les lésions parenchymateuses régénératrices sont fréquentes. Il s'agit de régénération directe, par multiplication des hépatocytes, mais aussi de régénération indirecte, avec prolifération des néo-canalicules biliaires. Cependant la plupart des auteurs français pensent que les pseudo-canaliculaires biliaires observés à cette phase résultent d'une dédifférenciation des travées hépatiques et non pas du bourgeonnement actif des petits canaux biliaires. La microscopie électronique a bien montré que ces néocanalicules ne proviennent pas des hépatocytes.

* Les altérations mésenchymateuses s'observent, de type inflammatoire, au niveau de l'espace porte ; au sein du parenchyme, il y a oedème des espaces de DISSE, des réactions cellulaires avec multiplication et métamorphose Kupffériennes ; sclérose diffuse, systématisée, ou mutilante, débutant par une réticulose (GUY ALBOT). La sclérose mutilante est dite post-nécrotique, cicatricielle, succédant à des destructions parenchymateuses étendues ; cet aspect est très caractéristique de l'hépatite virale.

* L'ictère tissulaire enfin avec thrombi biliaires, est caractéristique des formes ictériques.

Selon le caractère anatomo-clinique de l'hépatite virale on trouvera des types histologiques différents. C'est ainsi que dans les hépatites virales bénignes, on verra une congestion diffuse, un oedème des espaces de DISSE, une réaction kupfférienne, puis vers le septième jour un aspect bigarré

avec distorsion de l'architecture lobulaire, des lésions de portite. Naturellement tous les degrés quantitatifs et qualitatifs sont possibles. La guérison est le mode évolutif le plus fréquent avec *restitutio ad integrum*.

Nous arrivons ainsi aux formes cirrhogènes post-nécrotiques, stade ultime des hépatites chroniques, que nous allons étudier en détail. Auparavant, citons encore une autre possibilité, la forme cholestatique.

Une conception actuelle a ainsi permis de réaliser une synthèse anatomo-pathologique, morphologique, basée sur les lésions plus que sur leur type histologique, et qui nous intéresse plus particulièrement parce qu'elle éclaire l'histogénèse des hépatites chroniques et des cirrhoses post-hépatitiques.

Trois types morphologiques sont en effet maintenant distingués :

- la nécrose ponctuée, disséminée avec des lésions identiques au stade pré-ictérique et au stade ictérique, stase biliaire exceptée ;

- la nécrose massive, parfois précoce, pré-ictérique, soit plus tardive, brutale, voire fulminante, de pronostic vital très sombre ;

- les formes cholangiolitiques aiguës, dominées par la stase biliaire, avec peu de nécrose, peu d'atteintes mésenchymateuses. Ces aspects histopathologiques sont ceux de l'hépatite virale aiguë ; ils sont identiques, mais simplement persistants, dans l'hépatite virale chronique, où l'on va trouver une nécrose disséminée prolongée, une nécrose massive prolongée et finalement la cirrhose post-nécrotique.

V- LES FORMES CIRRHOGENES

Ici encore, ce sont les données apportées par la laparoscopie et par la ponction-biopsie qui ont permis de bien établir l'évolution et l'anatomo-pathologie des cirrhoses post-hépatitiques.

Macroscopiquement, le foie est de volume variable, parfois irrégulièrement diminué, l'atrophie portant plus souvent sur le lobe gauche, parfois aussi augmenté ; la ptose paraît fréquente. L'aspect le plus typique est celui de la cirrhose macro-nodulaire, observé par PERGOLA neuf fois sur 16 cas. Il s'agit de nodules hyperplasiques séparés par des zones d'atrophie cicatricielle de largeur variable, aspect comparé par les Allemands à une pomme de terre. Mais il existe également un foie cicatriciel, avec tous les degrés de transition par rapport à la forme précédente. Rares selon CAROLI sont les cirrhoses hypertrophiques à foie lisse. Schématiquement, on peut actuellement retenir quatre types morphologiques, auxquels on ajoutera les formes mixtes :

- l'hyperplasie macro-nodulaire (nodules 6 cm de diamètre) ;
- la cirrhose nodulaire (nodules 4 cm de diamètre) ;
- la cirrhose granuleuse (nodules 0,5 cm de diamètre au plus)
- la cirrhose à petits grains égaux.

Les critères microscopiques de la cirrhose post-nécrotique sont, eux aussi, au nombre de quatre :

- la variation du processus cirrhotique d'un territoire à l'autre, avec de larges espaces portes et des lobules intacts ;
- la présence de larges bandes septales partie de parenchyme collabé ;
- la variété de calibre des nodules de régénération ;
- l'hyperactivité régénératrice.

La ponction-biopsie n'apporte que des éléments topographiquement limités, ce qui est regrettable dans une affection aussi "bigarrée" et irrégulièrement répartie. Il faut que le hasard et la chance apportent avec le fragment biopsié un aspect caractéristique de nodule de régénération hyperactif, irrégulier, de parenchyme distordu, de bandes septales unissant un espace porte à la veine centrale (VARAY et BERTHELOT). Une telle image un peu atypique, inégale, irrégulière, de la régénération sera donc en faveur de la nature post-virale de la cirrhose. Mais le degré, la progression des dégâts parenchymateux la présence de lobules fantomes, existent tout aussi bien dans les cirrhoses nutritionnelles. C'est donc davantage à partir des données nécropsiques que l'image de cirrhose post-hépatique a davantage été tracée, encore qu'ici encore des variations soient possibles d'un cas à l'autre : larges bandes cicatricielles, septa épais allant d'un espace porte à un autre ou à une veine centrale, mais aussi fines trabéculations évoquant l'image de cirrhose septale diffuse ; zones d'inflammation portale, péri-portale, endoveineuse centro-lobulaire ; nodules soit petits et homogènes, soit énormes ; régénération visible, avec des travées pluricellulaires, des irrégularités

cytologiques aboutissant à la formation de nodules adénomateux et rendant compte des cas de cancer hépatique parfois observé dans ces cirrhoses, si la survie est suffisante.

Il est possible actuellement d'établir le passage de l'hépatite aiguë à la fibrose d'abord, à la cirrhose ensuite, ce qu'ont permis la microscopie électronique, l'histochimie, l'immunocytochimie et le procédé de la reconstitution tridimensionnelle.

De l'agression aiguë initiale à la fibrose hépatique, le passage paraît se faire par la prolifération des ductules selon les récents travaux Anglo-Saxons. Les ductules ne sont pas les cholangioles, ils sont plus petits et se présentent comme des tubules revêtus d'un épithélium cuboïde enveloppé d'un fin tissu de soutien sans fibres musculaires. Ils siègent surtout dans l'espace porte, parfois dans l'espace péri-portal, et très exceptionnellement ailleurs. A la différence des cholangioles, ils ne sont pas accompagnés de veinule porte. Leurs affinités tinctoriales, leurs propriétés enzymatiques, sont par contre identiques à celles des cholangioles : fine couche PAS positive, activité leucine-amino-peptidase, ATP, phosphatase alcaline. En microscopie électronique, on constate que les cellules épithéliales ont peu d'organelles ; des microvillosités irrégulières, une structure fibrillaire dirigée vers la lumière tubulaire, comme dans les hépatocytes péri-canaliculaires, leur donnent des caractères propres. Ces cellules reposent sur une fine basale homogène qui les sépare des cellules mésenchymateuses adjacentes.

Dans les hépatites virales, qu'elles soient subaiguës ou aiguës, ces formations tubulaires prolifèrent, s'entourent d'un manchon exsudatif inflammatoire qui les rend visibles

dans le parenchyme. Des polynucléaires les entourent transitoirement. Les ductules paraissent dotés d'un certain chimiotactisme pour les leucocytes. C'est autour des ductules que va surtout se constituer la fibrose, plus précoce, plus intense qu'autour de la veine porte et des hépatocytes. Des recherches expérimentales ont établi que la fibrose était déterminée par une prolifération cellulaire chiffrée par le taux d'ADN, l'hydroxyproline représentant l'élément collagène. La numération cytologique a montré que l'accumulation des fibres néo-formées était liée à une prolifération des cellules mésenchymateuses de l'ordre du triple, à la prolifération des cellules ductulaires, de l'ordre de 50 fois la normale. Il existe un rapport absolument constant entre la fibrogénèse et la multiplication des cellules ductulaires. Le tissu fibreux, catabolisé par le foie, disparaît du fait d'une intense activité phagocytaire et granulaire phosphatasique acide et PAS positive. Ce sont les cellules inflammatoires qui sont vraisemblablement responsables de ce catabolisme périductulaire. Les ductules semblent jouer un rôle dans la formation de la bile.

L'agression virale éteinte, la maladie peut dans certains cas s'auto-entretenir, ce qui sur le plan histopathologique correspondre à une nécrose morcellante, des hépatocytes formant une frontière avec l'espace porte : c'est l'amorce de la cirrhose : accumulation de ductules néoformés, de cellules lymphoplasmocytaires, de gamma-globulines, fixées par les noyaux des ductules et leur contenu : ces constatations expérimentales ont pu être transposées à quelques cas d'hépatite virale humaine. On arrive ainsi à supposer l'existence d'un complexe antigène-anticorps dans les ductules, à partir d'un antigène circulant. L'auto-entretien de l'hépatite s'expliquerait alors par l'excrétion ductulaire vers le circuit biliaire d'une substance

pathogène, de nature immunologique. A partir de la néoformation ductulaire enfin, débute le processus de cholangiofibrose, de cirrhose cholangiolitique et même de carcinogénèse, cette dernière établie seulement jusqu'ici expérimentalement. En s'opposant à la prolifération des ductules, la corticothérapie, nous y reviendrons, paraît dotée d'une action préventive et curative des plus précieuses.

La théorie ductulaire de la fibrose et de la cirrhose post-hépatitique est très séduisante, mais elle n'a pas encore réuni l'unanimité des avis. Certains examens électroniques n'ont pas confirmé cette succession de faits histopathologiques et n'ont même pas retrouvé des signes de régénération. Actuellement il semble que l'on puisse retenir une association de la prolifération ductulaire et d'une inflammation périductulaire comme mécanisme assurant la chronicité, l'auto-entretien de l'hépatite virale (mais sans doute aussi toxique, chimique). Le mésenchyme participe à la réponse du foie, la fibrose dérive d'une prolifération cellulaire ; quant à la nécrose morcellante qui détermine la cirrhose ultérieure, elle est très vraisemblablement déterminée par des mécanismes immunologiques.

Les ponctions-biopsies répétées ont permis de se faire une idée sur la chronologie des lésions : dans un tiers ou dans 50 % des hépatites virales d'emblée sévères on constate une anormale persistance des lésions structurales : membranes collagènes, fibrose macro-nodulaire dès la deuxième semaine, septa cirrhotiques au 35^e jour, cirrhose macro-nodulaire à partir du 90^eme jour ; mais on peut encore espérer des reconstitutions après une évolution dépassant trois ans. L'hépatite chronique risque d'aboutir à ces lésions dans 10 % des cas.

Les lésions disséminées persistantes peuvent donner lieu soit à une cirrhose de type septal diffus, soit à une cirrhose de type post-nécrotique.

Une fois installée la cirrhose post-hépatitique présentera des caractères cliniques particuliers : ou bien le tableau est dominé par l'ictère, tantôt il ne s'agit que de subictère insidieux, ou même d'une latence clinique absolue de la phase intermédiaire, alors que déjà la biopsie révèle une cirrhose parfaitement constituée.

Le foie est inconstamment hypertrophié ; mais il est dur, parfois de consistance nodulaire évocatrice. Lorsqu'apparaît la défaillance hépatique, irréversible, les signes classiques surviennent, splénomégalie, varices oesophagiennes, ascite, dilatation des veines collatérales abdominales, angiomes stellaires, érythème palmaire, fièvre, douleurs.

On peut toujours redouter l'hémorragie par rupture de varices. Devant la gravité du pronostic des cirrhoses post-hépatitiques on s'est demandé s'il existait des moyens de les prévoir et de les enrayer. Malheureusement la convalescence de l'hépatite n'est généralement pas annonciatrice de ce danger menaçant ; pas davantage l'examen clinique n'est révélateur des transformations réalisées au niveau du foie. Il faudrait réaliser à intervalles réguliers des biopsies, que le malade refuse d'autant plus que son état satisfaisant ne lui fait pas comprendre la nécessité d'une telle mesure. Elle est pourtant indispensable.

Mais comme l'évolution cirrhogène reste heureusement rare, sinon exceptionnelle chez les sujets non tarés, on se fiera surtout sur la palpation du foie et sur les examens biologiques, pour exiger le repos absolu :

aussi longtemps que la glande hépatique est trouvée volumineuse, sensible ;

aussi longtemps que les examens biologiques sont anormaux :

- rétention de BSP supérieure à 8 pour 100 en 45 minutes ;
- concordance dans l'excès de floculation au thymol, à la céphaline, au sulfate de zinc ;
- hypergamma-globulinémie ;
- hyperbilirubinémie, ou hyperurobilinogénurie ;
- baisse de l'estérification du cholestérol.

Les tests sont faits à nouveau après deux semaines, puis au 3ème et au 6ème mois, toute anomalie biologique persistant après deux mois par rapport au début de l'ictère commande la biopsie.

Nous allons d'ailleurs reprendre en détail le syndrome biologique et de l'hépatite virale et de son évolution cirrhogène, sa description étant utilisée à des fins diagnostiques et devant logiquement figurer au chapitre "Diagnostic".

Ajoutons ici une notion récente d'ailleurs non encore unanimement admise, qui concerne la possible évolution maligne de la cirrhose post-hépatitique. Le virus pathogène selon BOULIN, CAROLI, UHRY, VARAY, pourrait non seulement détruire les hépatocytes et susciter l'hypertrophie compensatrice des zones respectées, mais également donner lieu à une prolifération plurifocale épithéliomateuse, hépatocellulaire et canaliculaire. A vrai dire le diagnostic est pratiquement impossible, devant une dureté de la glande hépatique, un bord tranchant, une cholestase, tous éléments communs aux cirrhoses post-hépatitiques et à l'épithélioma. Devant une splénomégalie, une hypertension portale on pense à une cirrhose avec blocage intra-hépatique de la circulation porte plutôt qu'à un cancer

du foie. Mais l'hypertrophie hépatique augmente rapidement, l'état général décline, l'ascite se constitue, l'ictère s'accroît, tous éléments alarmants dans le sens d'une malignité associée. Car si par chance la biopsie tombe sur une zone de transformation néoplasique, ce qui est rare, on constatera l'intrication des deux images, néoplasiques, cirrhotiques, réalisant une tumeur mixte, à la fois hématome et cholangiome. Il est d'ailleurs surprenant que ces cancers "viraux" soient aussi rares étant donné l'exubérance de l'hyperplasie régénérative et l'activité des hépatocytes dans les hépatites virales.

VI- DIAGNOSTIC

Pour bien exposer la nature anatomo-clinique et de l'hépatite virale, et des cirrhoses susceptibles de la compliquer, il nous a fallu décrire les aspects obtenus par laparoscopie et surtout par ponction-biopsie. Nous ne reviendrons donc pas sur ces deux moyens de diagnostic et de surveillance de l'évolution, donc méthodes décisives également dans les décisions thérapeutiques.

Par contre, nous n'avons que peu évoqué le syndrome biologique qui est lui aussi absolument décisif dans l'établissement du diagnostic et dans le contrôle de l'évolution, vers la guérison, vers la persistance de l'hépatite, sa chronicité, sa tendance vers la fibrose et la cirrhose.

Les tests biologiques applicables à l'étude de l'hépatite, de son évolution cirrhogène, et finalement de la cirrhose post-hépatitique constituée, sont nombreux et complémentaires. Ce sont des tests d'exploration hépatique, tests de cytolyse, tests de l'inflammation, études parenchymateuses, fonctionnelles tests de rétention biliaire : donc tests reflétant l'atteinte parenchymateuse et l'atteinte mésenchymateuse, ou l'atteinte mixte. Les perturbations hématologiques sont également à rechercher.

Il n'existe pas encore de test spécifique basé sur l'isolement du virus, pas de réactions spécifiques provoquées par la présence de ce virus dans l'organisme. On doit donc

s'entourer des renseignements susceptibles de montrer les perturbations sérologiques, hématologiques, fonctionnelles hépatiques le faisceau des réponses mis en parallèle avec les données de la clinique et de l'anatomopathologie permettant un diagnostic de quasi-certitude. Mais l'hépatite virale reconnue et surveillée, nous chercherons à démêler si certains stigmates biologiques sont capables de faire prévoir l'évolution cirrhogène qui nous occupe surtout ici.

Faute d'une sérologie spécifique, certains auteurs ont tenté d'élaborer une sérologie autonome particulière à l'hépatite virale, sans exclusive toutefois : par exemple, présence d'une agglutinine anti-mouton à un titre supérieur à la normale (EATON), d'anticorps précipitants déviant le complément en présence de substances présentes dans le foie au cours de la phase aiguë de l'hépatite (SAWYER), d'une agglutinine hétérophile anti-mouton (LEIBOWITZ), d'agglutinine anti-globules rouges de Macacus Rhesus (HOYT), technique qui donnerait 86 % de résultats positifs en cas d'hépatite virale (EYQUEM). A vrai dire ces réactions, théoriquement intéressantes puisqu'elles reflètent une mobilisation d'anticorps et des phénomènes de type immunitaire, demeurent aspécifiques et inconstantes pour le moment : elles n'ont donc pas encore de valeur pratique. Il est donc en l'état actuel de nos connaissances impossible d'établir le diagnostic spécifique de la maladie aiguë récente ou ancienne.

Au niveau des examens hématologiques, on constate souvent une sidérémie élevée, une leucopénie avec neutropénie à la phase pré-ictérique, ce qui oriente le diagnostic précoce une sédimentation d'abord normale, s'accélère à partir du dixième jour ; parfois on note un certain degré d'anémie hémolytique.

Les urines contiennent de la bilirubine et de l'urobilinogène dès la phase pré-ictérique. L'urobilinogène fécal disparaît en même temps que l'urobilinogène urinaire.

L'exploration fonctionnelle du foie est évidemment capitale. On recherchera plus particulièrement :

le syndrome de rétention biliaire, par dosage de la bilirubine totale et indirecte, le cholestérol total, les phosphatases alcalines, la cholurie, voire les lipides totaux, réaction sulfo-phosphovanillique (CHABROL), dosage des mucoprotéines sériques, test de JIRGL. Mais même dans les formes bénignes de l'hépatite virale, on trouve des différences d'importance de l'ictère et de la cholestase. Pourtant, du point de vue du pronostic, les formes récidivantes comportent une élévation des acides biliaires ;

le syndrome d'insuffisance hépatocellulaire, par dosage des protides totaux, par détermination de la sérum albumine, du rapport d'estérification du cholestérol, par dosage de la prothrombine, voire du fibrinogène ;

le syndrome inflammatoire, par électrophorèse sur papier tests de flocculation, de HANGER, de GROS, au thymol, voire par immuno-électrophorèse (VARGUES, KUNKEL zinc, SIA) ;

le syndrome de cytolyse, étudié par le dosage des transaminases SGOT et SGPT, des aldolases, du fer sérique, voire des déshydrogénases des acides lactique et malique, du fer sérique et de la vitamine B 12 plasmatique ;

le syndrome de traversée par l'épreuve de la BSP modifiée, la clearance de la BSP, de l'or colloïdal, par les épreuves des concentrations galactosuriques fractionnées.

Ces diverses explorations montrent que dans l'hépatite ictérigène aiguë bénigne diffuse, la rétention biliaire donne une hyperbilirubinémie, surtout directe avec légère baisse du cholestérol total et légère augmentation des lipides totaux ; l'insuffisance cellulaire s'exprime par une chute du rapport d'estérification du cholestérol, une baisse de la vitaminémie A. Le syndrome inflammatoire se traduit par la positivité des tests de floculation. Sur le plan de la chronologie, ceux-ci peuvent être positifs avant l'apparition de l'ictère, dans la première semaine de celui-ci, la rétention biliaire est modérée, l'insuffisance cellulaire est déjà présente, la cytolyse est constante. Toutes les perturbations s'atténuent dès la deuxième semaine ; à la troisième semaine ne persistent comme renseignements positifs que les taux élevés de la transaminasémie ; les stigmates biologiques ont disparu souvent dès la 4ème semaine, à la 5ème-6ème semaine, la guérison biologique est atteinte dans un peu moins de 50 % des cas.

Les formes cholestatiques donnent un syndrome biologique d'obstruction, de rétention biliaire. Dans les formes anictériques manque la rétention pigmentaire.

Le syndrome biologique des formes prolongées, hépatites chroniques avec persistance inhabituelle de l'action virale, formes cirrhogènes, d'emblée ou secondairement, conserve encore des obscurités. On voudrait en particulier préciser si le diagramme biologique du début de la maladie permet, ou non, de prévoir une évolution prolongée. Actuellement on est tenté de répondre par la négative, parce que statistiquement on ne trouve guère de différences entre les formes qui vont guérir et celles qui se prolongeront. FAUVERT et BOIVIN insistent cependant sur l'importance initiale de l'hyperbilirubinémie, sur le déficit du complexe prothrombinique en particulier VII, sur la forte positivité du test au thymol, tous ces éléments étant en faveur d'une évolution prolongée.

Naturellement, les anomalies biologiques ont plus de signification pronostique lorsqu'elles sont notées à une phase plus avancée de l'évolution. Au lieu d'une atténuation progressive telle qu'on l'observe dans les hépatites virales bénignes, on constate leur persistance, voire leur aggravation. On peut retenir comme fâcheux des éléments tels que :

- la persistance de la bilirubinémie passée la 3ème semaine ;
- la persistance de l'insuffisance cellulaire, avec taux bas de la sérum albumine, rapport d'estérification du cholestérol également bas, déficit du complexe prothrombique : le processus viral s'installe, et tend à la chronicité (VARAY). Les signes inflammatoires paraissent avoir à cet égard une signification moindre.

Pour ce qui est de la tendance cirrhogène et sa traduction sur le plan biologique, VARAY et BERTHELOT pensent que "il y a peu à attendre de la persistance d'une positivité partielle des tests de flocculation, en particulier du HANGER (test céphaline-cholestérol) qui peuvent demeurer très longtemps perturbés. Par contre, le maintien d'une hypergamma-globulinémie importante, et surtout, l'existence d'une sous-dure bêta-gamma sont des arguments importants en faveur de l'installation d'une cirrhose post-nécrotique, et justifient l'indication d'une laparoscopie".

A cet égard également, l'épreuve de l'épuration plasmaticque de la BSP a une grande signification. On pourra obtenir une précieuse discrimination par la détermination des clearances combinées, cellulaires et kupffériennes, soit de la BSP et de l'or radio-actif 198 Au.

La clearance de la BSP sera basse, celle de 198 Au (débit hépatique) sera normale en cas d'hépatite ictérigène et d'obstruction biliaire, alors qu'en cas de cirrhose, ces deux valeurs

seront diminuées. On comprend ainsi tout l'intérêt de cette exploration dans les cirrhoses post-ictériques. Dans les années qui suivent une hépatite ictérigène, FAUVERT et BOIVIN conseillent de procéder systématiquement à une étude des clearances afin, disent-ils, de combler le vide clinique et biologique que l'on retrouve dans les antécédents plus ou moins lointains de certains cirrhotiques, chez lesquels la nature post-hépatitique de la cirrhose est discutée.

Les divers renseignements biologiques s'ajoutent ainsi utilement à l'observation clinique pour établir le diagnostic positif et différentiel de l'hépatite, à la période pré-ictérique, à la phase ictérique ; le diagnostic est évidemment plus difficile dans les formes anictériques.

Pour les formes prolongées, et plus on s'éloigne de l'épisode hépatitique initial, connu ou non, le diagnostic va surtout avoir à résoudre le problème d'un ictère anormalement persistant ou d'une atteinte subaiguë ou chronique du foie. La clinique, la biologie, l'histopathologie, parfois aussi la scintigraphie hépatobiliaire, vont se réunir pour établir un dossier utilisable.

Nous revenons à la proposition initiale concernant le rôle de l'hépatite virale dans l'étiologie d'une hépatite chronique et surtout d'une cirrhose du foie. La proportion des cas relevant de cette étiologie est certainement importante, mais son appréciation varie d'un auteur à l'autre. Le problème se pose pour les cirrhoses post-nécrotiques, mais aussi pour les cirrhoses septales, et se complique des influences surajoutées de nature nutritionnelle, toxique, éthylique surtout. Les anamnétiques, les antécédents doivent être très minutieusement recherchés, en particulier dans le sens d'un épisode infectieux, ictérique ou non, marquant l'atteinte initiale parfois déjà

lointaine. Ce qui souligne l'intérêt d'un bilan précis, d'une surveillance prolongée de toute affection ictérique ou hépatopathique évoluant sur un mode anormalement sérieux et surtout prolongé.

Enfin se pose le problème du diagnostic différentiel de l'étiologie d'une hépatite reconnue, et dont l'évolution cirrhogène est toujours possible.

Il existe d'autres hépatites virales que celle que nous venons d'étudier, par exemple l'atteinte du foie au cours de la mononucléose infectieuse.

Il existe également des hépatites d'origine bactérienne, tuberculeuse, spirochétosique ; des hépatites parasitaires ; des hépatites toxiques, médicamenteuses ; des hépatites d'origine granulomateuse.

Citons, pour terminer, l'éventualité d'un ictère apparu au cours d'une hépatopathie connue, d'un ictère cirrhotique parfois attribué à un épisode viral surajouté. CHABROL en a rapporté un cas. Mais une telle étiologie virale paraît assez exceptionnelle, et sur cent cas de cirrhose, la détermination des transaminases et les contrôles histopathologiques n'ont pas permis à VARAY de relever un seul cas attribuable à une virose surajoutée.

VII- TRAITEMENT PREVENTIF ET CURATIF

La prévention de l'hépatite virale est loin d'être réalisable ; le virus A est transmissible par les fèces et par le sang, et si un contagé est connu, si l'on se trouve en période d'épidémie, on peut demander à la gamma-globuline une action préventive : ainsi est obtenue une immunité passive de courte durée, un mois, et si la maladie est contractée, une atténuation des symptômes.

Le traitement de l'hépatite virale, s'il est correctement appliqué, pourra peut-être prévenir l'évolution cirrhogène en favorisant la régénérescence du foie. Le repos au lit est certainement la mesure la plus généralement reconnue efficace. Le régime n'est pas considéré par tous comme essentiel. On se bornera à donner le maximum de calories sous toutes les formes. A la période de convalescence, l'alimentation devra éviter tous les éléments toxiques, et en premier lieu l'alcool. On s'efforcera surtout de restaurer l'état général, de compenser les dégâts hépatiques et d'éviter, dans toute la mesure du possible, la poursuite du processus nécrotique. On s'accorde à reconnaître la valeur des protides qui stimulent le parenchyme hépatique par les acides aminés ainsi formés ; celle aussi des glucides, aux propriétés antitoxiques sur le foie. Toutefois, si le convalescent a retrouvé spontanément son appétit, tout régime riche en protides devient inutile, de même qu'une restriction lipidique.

Un traitement médicamenteux n'est cependant pas inutile. Les extraits de foie ont l'avantage d'agir sur l'asthénie, et en même temps d'exercer un effet direct, hyperplasiant sur la cellule hépatique, et aussi une action anti-inflammatoire locale : ce qui se traduit par une amélioration des tests biologiques. Les extraits hépatiques en outre sont détoxifiants par les acides aminés soufrés, favorisent l'élimination des déchets protéiques, selon GUY ALBOT, selon J. CAROLI. A la phase d'hépatite subaiguë ou chronique, ces extraits paraissent donc indiqués, encore que certains leur reprochent d'avoir un effet d'hypervascularisation capillaire qui les contre-indique à la phase aiguë de l'hépatite.

Les facteurs lipotropes ont pour avantage, dans l'hépatite virale, d'exercer une action anti-inflammatoire sur le mésenchyme, et un effet cholérétique de drainage biliaire : d'où leurs indications dans la forme cholestatique chronique. Mais on peut leur reprocher leur inutilité en l'absence de stéatose, et même leurs inconvénients par un pouvoir ammoniogène certain. Dès que le taux de prothrombine est inférieur à 40 pour 100, la vitaminothérapie B, C et K devient utile.

Mais le grand problème thérapeutique est dans l'hépatite virale et son risque cirrhogène, l'indication de la corticothérapie, tant dans ses buts préventifs que curatifs. Des travaux expérimentaux ont permis d'établir que la cortisone interrompt au stade floride de l'hépatite toxique chez le Rat les lésions obtenues, sans les faire régresser ; il s'agit, rappelons-le, de la néoformation des ductules et de la prolifération du mésenchyme. Tout se passe, selon les observations auto-radiographiques recueillies, comme si la cortisone établissait un équilibre entre l'anabolisme et le catabolisme

réci-proque des ductules et des fibres néoformées. Les activités enzymatiques, elles, redeviennent normales. La cortisone donnée après la cinquième semaine fait régresser, en microscopie électronique, le gonflement mitochondrial caractéristique, mais n'apporte pas la restitution complète. Le réticulum endoplasmique devient plus riche, plus granulaire dans quelques cellules, celles-ci étant d'autant plus nombreuses que la cortisone a été administrée plus précocement et plus longtemps. Les hépatocytes contiennent une abondante lipofuchsine, le cytoplasme des cellules ductulaires se désintègre, fait irruption dans la lumière tubulaire. Les résultats sont sensiblement les mêmes avec la méthionine, sauf en ce qui concerne la surcharge pigmentaire. On a remarqué que la surrénalectomie s'oppose à cette guérison cytologique de la méthionine, que des extraits surrénaux totaux rétablissent la situation, ce que ne fait pas la cortisone. Cette dernière reste inopérante si on l'administre lors de la phase stationnaire de l'hépatite expérimentale.

A partir de ces constatations expérimentales, et au fur et à mesure qu'étaient mieux connus les effets de la corticothérapie, on est arrivé à penser que la corticothérapie de l'hépatite virale pouvait prévenir l'évolution cirrhogène. En premier lieu, les corticoïdes agissent favorablement sur l'état général, asthénie, anorexie, sur les lésions inflammatoires qui représentent les éléments cliniques et histopathologiques de l'hépatite virale. Les nouveaux dérivés cortisoniques, plus maniables, plus actifs, dépourvus des effets secondaires des premières préparations de cortisone, permettent des traitements plus efficaces et mieux tolérés. Théoriquement, il est utile d'entreprendre dès la phase initiale de l'hépatite une corticothérapie au but préventif, afin d'enrayer l'extension de la nécrose, de stopper l'inflammation, d'éviter fibrose, nécrose, cirrhose, de favoriser la régénération du parenchyme et le

drainage biliaire. On agira donc efficacement sur l'inflammation, l'infiltration, avec réparation parenchymateuse, amélioration de la néoglycogénèse et de la glycogénopexie hépatique, enfin effets euphorisants et anti-anémiques.

Pourtant nous sommes loin de trouver une unanimité sur la nécessité d'une corticothérapie au stade de l'hépatite : car il s'agit d'une arme à double tranchant, avec phagocytose des plasmocytes formateurs d'anticorps, avec inhibition du processus cicatriciel. On réservera donc les corticoïdes aux cas dans lesquels les phénomènes inflammatoires sont très accentués et s'opposent aux processus normaux de la guérison. Puis il y a l'argument immunologique : le traitement cortisonique favoriserait les rechutes, en modifiant les rapports hôte-virus et le facteur d'immunité. On se trouve donc devant deux camps : dans le premier, étant donné l'incertitude pronostique de tout ictère, mieux vaut administrer systématiquement des corticoïdes : tel est l'avis de CAROLI, de CACHIN, de OLMER, de M. GIRARD.

- dans le second groupe, avec CAMELIN de Lyon, les corticoïdes sont à réserver aux seules hépatites faisant craindre une évolution cirrhogène, ou présentant une évolution grave d'emblée, avec ictère prolongé, ou récidivant. Mais si corticothérapie il y a, il faut l'appliquer précocement, faute de quoi aucune action ne sera obtenue. On arrive ainsi à une schématisation :

- dans la forme aiguë de l'hépatite ictérigène, CACHIN pense que la delta-cortisone précoce peut faire tomber la bilirubinémie, atténuer l'ictère, déclencher une crise urinaire, précoce, assurer un état euphorique et la reprise de l'appétit, cela dans 70 à 80 % des cas. Surtout la phase ictérique est écourtée de deux semaines. Mais le syndrome biologique ne suit

pas la chute de la bilirubinémie, et l'on peut se demander alors si l'effet n'a pas été qu'anti-inflammatoire, cholérétique, sans retentissement au niveau cellulaire : ce ne serait donc pas une réparation, une guérison. Les tests de floculation en particulier restent pathologiques. Pour CACHIN cependant une hépatite virale correctement traitée n'a jamais évolué vers la cirrhose, alors que lorsque la corticothérapie a été tardive et insuffisante, les rechutes sont possibles, survenant dès la cessation du traitement. Pour CACHIN, qui avait utilisé la delta-cortisone, la delta-hydrocortisone et la triamcinolone la posologie est la suivante : une dose quotidienne d'attaque de 30 mg pendant une semaine, puis 25, 20 et 15 mg, avec une durée totale de trois semaines au moins. Dans les formes graves les doses seront de 40-50 mg pour les premiers jours ; si l'ictère se prolonge, le traitement sera poursuivi pendant plusieurs semaines, jusqu'à sa disparition. Il n'est utile ni de recourir au traitement diététique désodé, ni de relayer les corticoïdes par l'A.C.T.H.

La même thérapeutique s'applique aux formes anictériques, et à fortiori aux formes cholostatiques, avec une dose d'attaque de 40 mg.

L'hépatite virale prolongée, à tendance cirrhogène, est une indication formelle de la corticothérapie : les doses d'attaque seront massives, 50 puis 40 mg, le traitement sera prolongé plusieurs semaines ou plusieurs mois, on se basant sur l'évolution clinique, histologique (ponction-biopsie du foie chaque fois que possible, biologique, en particulier taux des transaminases et rapport SGPT/SGOT. L'appréciation de l'effet thérapeutique varie d'un auteur à l'autre : régression limitée à l'inflammation pour les uns, fonte de la sclérose pour les autres. Dans les cas heureux l'évolution cirrhogène peut sembler-il être évitée, sans que la durée totale de l'hépatite virale

chronique à tendance cirrhogène soit abrégée. Les indications de l'antibiothérapie par les cyclines, seules actives sur les virus, paraissent dictées par une action sur la flore intestinale, par une protection hépatique. On agit surtout sur la surinfection, par l'auréomycine par exemple. LEMAIRE pense ainsi assurer un effet préventif sur la nécrose et donc sur les séquelles cirrhotiques. CACHIN a préconisé les oestrogènes, à action anabolisante favorable sur le parenchyme hépatique.

L'ictère prolongé au-delà de trois semaines a incité certains auteurs à pratiquer des tubages duodénaux, en association avec la corticothérapie et l'antibiothérapie.

Si malgré tous les efforts, la cirrhose se constitue, il faut évidemment chercher à en éviter la décompensation, cette fois encore par le repos, un régime hypercalorique simple, la correction de l'hyporotéinémie, les extraits hépatiques, les vitamines B 12, C et P, les acides aminés, les antibiotiques, enfin ici encore la corticothérapie, dont les indications à ce stade sont, il est vrai, discutées. En effet, les corticoïdes ne modifient pas les lésions histologiques, et n'agissent que sur le plan biologique que sur le taux du cholestérol et des protides, qui remonte. Mais les cortisoniques ne sont pas exempts de danger, ils favoriseraient la stéatose, voire la nécrose, l'hyperammoniémie, l'hyperamino-acidémie, les hémorragies en présence de varices oesophagiennes. Par contre les cortisoniques évitent les rechutes, maintiennent l'état général et l'équilibre biologique, s'opposent à une aggravation des lésions histologiques. En cures discontinues la delta-cortisone sera donnée à raison de 30 mg par jour. Pour certains auteurs, la corticothérapie évite régulièrement, aggravation et rechutes, pour d'autres, l'évolution peut être aussi grave qu'en dehors

de toute hormonothérapie. Sur une cirrhose jeune, la régression est habituelle pour les éléments inflammatoires, mais on ne peut compter sur une fonte de la fibrose. Les cirrhoses post-virales constituées demandent un traitement commun à toutes les autres formes étiologiques : repos, régime, corticoïdes, diurétiques, lipotropes, peut-être immuno-suppresseurs. En cas de décompensation, on retrouve également les schémas habituels concernant le traitement du syndrome ascito-oedémateux, de l'hypertension portale et de ses complications. Le syndrome ascito-oedémateux est à nouveau une indication de la corticothérapie, des diurétiques, des résines synthétiques échangeuses d'ions, dangereuses cependant, des spiro lactones du régime hyperprotidique, des extraits hépatiques.

Les complications de l'hypertension portale sont celles de toutes les cirrhoses, hémorragies oesophagiennes, hypersplénisme. On saura également juguler les poussées ictériques, prévenir et surmonter les accidents de coma hépatique. Nous ne poursuivrons pas cette énumération, car se pose ici le problème commun aux cirrhoses du foie, quelle qu'en soit l'étiologie. Tous nos efforts doivent surtout tendre à éviter que l'évolution cirrhogène de l'hépatite virale ne s'accomplisse ...

VIII- C O N C L U S I O N S

I- La multiplication des cas d'hépatite virale dans le monde s'explique à la fois par les caractères épidémiologiques de la maladie, et par une meilleure connaissance de sa symptomatologie clinique, anatomopathologique et biologique. Naguère considérée comme un "ictère infectieux", l'hépatite virale ne risque guère d'échapper à un diagnostic exact, même lorsqu'il s'agit de sa forme anictérique.

II- En suivant par les tests biologiques et les données de la ponction-biopsie du foie les étapes évolutives de l'hépatite virale, il a été possible d'établir les processus histologiques de destruction et de régénérescence de la glande hépatique. Mais alors que dans les formes bénignes, la guérison anatomique est obtenue avec restitutio ad integrum, une évolution prolongée voire chronique, avec nécrose massive, risque d'aboutir à la cirrhose post-nécrotique, observée selon les auteurs dans 6 à 15 % des cas. Les examens par microscopie électronique ont permis d'établir le passage de l'hépatite à la fibrose, à la nécrose et à la cirrhose dont quatre types morphologiques sont aujourd'hui bien définis : hyperplasie macro-nodulaire, cirrhose nodulaire, cirrhose granuleuse, cirrhose à petits grains. Etant donné la gravité du pronostic de cette évolution cirrhotique, on a cherché à prévoir quelles étaient les formes biologiques, cliniques et anatomo-pathologiques d'hépatites virales, susceptibles de favoriser la constitution de la cirrhose.

III- On s'est également demandé s'il était possible d'obtenir la prévention de l'évolution cirrhogène. Le traitement de l'hépatite virale en est la première condition : repos, régime, antibiotiques, corticothérapie et surtout, surveillance très stricte, biologique par répétition des tests permettant de suivre la rétention biliaire, l'insuffisance hépato-cellulaire le syndrome inflammatoire, la cytolysé, le syndrome de traversée, histopathologique, par ponction-biopsie. Naguère considérée comme relativement fréquente, la cirrhose post-hépatitique semble actuellement en très nette régression, du fait d'un diagnostic précoce et exact et de mesures thérapeutiques préventives et curatives efficaces.

VU : LE DOYEN

Signé : BAUMANN

VU : LE PRESIDENT

Signé : DOMART

VU : LE RECTEUR et Permis d'Imprimer

Signé : MALLET

BIBLIOGRAPHIE

- GUY ALBOT - Hépatites et cirrhoses
Thèse de Paris 1931.
- GUY ALBOT - BOUVRAIN R. - L'ictère grave prolongé cirrhogène
Monde Médical 1937, 1, p. 816-825.
- GUY ALBOT, JEZEQUEL A.M. - Ultrastructure du foie au cours des
hépatites.
Arch. Mal. App. Dig. Mai 1962, 51, p. 505-528.
- BADON A. - Cirrhoses post-ictériques
Thèse de Lyon 1952.
- BAGGENSTOSS A.H. - Post-hepatic cirrhosis
Proc. Staff. Meet. Mayo. Clin. 3 Juin 1953, 28, p. 320-329.
- BOGGS J.D., MELNICK J.L., CONRAD M.E., FELSHER B.F. -
Viral hepatitis. Clinical and tissue culture studies.
Journ. Am. Med. Assoc. 9 Nov. 1970, 214, p. 1041-1046.
- BOURGEOIS M. - Les hépatites infectieuses et leur évolution
cirrhogène. Etude anatomique. Essai d'histogénèse.
Thèse de Lyon 1961, 67 pp.
- CAROLI J. - Sur les cirrhoses post-ictériques
Bull. Assoc. Et. Phys. Pathol. Foie. Nutr. 1946, 11,
p. 168-176
Sem. Hôp. Paris, 2 Mars 1950, 17, p. 772-775.
- CHABROL E. - L'avenir hépatique des ictères infectieux
Bull. Acad. Méd. 1943, 127, p. 492-495.
Cirrhoses post-ictériques
Ann. Méd. Prat. 1944, 23, p. 84-86.
- CATTAN R., CARASSO R., LIBESKIND M. - Tentatives de traitement
par la cortisone des cirrhoses post-ictériques.
Sem. Hôp. Paris. 20 Janv. 1954, 30, p. 258-264.

- CHIRAY M., GUY ALBOT, BOUVRAIN R. - Ictère grave prolongé
corrhogène par atrophie subaigue du foie.
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris 22 janv. 1937, 53, p. 86-94.
- CRISMER R., DREZE C., ETEVE J. - Les étapes laparoscopiques et
histologiques dans le diagnostic des cirrhoses post-
hépatitiques.
Acta Gastro-Entérol. Belgica 1958 fasc. 5-6 p. 278-290.
- DAMODARAN K. - Infective hepatitis and portal cirrhosis
Brit. Med. Journ. 11 juin 1949, 11, p. 1032-1033
- FIESSINGER N., GAULTIER M., BARTIN - Ictère cirrhogène ou
cirrhose de Mossé Marchand Malloy.
Revue du Foie avril 1944, p. 111-116.
Bull. Mém. Soc. Méd. Hop. Paris 4 fév 1944, 25.
- GIRAUD G., CAZEL P., BOYER F., LATOUR H., LEVY A. -
La transformation cirrhogène d'une hépatite infectieuse
suivie par ponction-biopsie.
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1949, 30 p. 1310-1314.
- JEZEQUEL A.M., GUY ALBOT, NEZELOF CH., PEYBERNES -
Les cellules clarifiées dans l'hépatite parenchymateuse
comparée en microscopie optique et électronique.
Presse Méd. 23 mars 1960, 68, p. 567-570.
- KOSZALKA M.F., LINDERT M.C.F., SNODGRASS H.M. - Hepatitis and
its sequelae : possible development of portal cirrhosis.
A 100 cases study.
Arch. Int. Med. Nov. 1949, 84, p. 782-797.
- KRARUP N.B., ROHOLM K. - The development of cirrhosis of the
liver after acute hepatitis elucidated by aspiration
biopsy.
Acta Med. Scand. 1941, 108, p. 306-331.
- KRUGMAN S., GILES J.P., HAMMOND J. - Infectious hepatitis.
Evidence for two distinctive clinical, epidemiological,
and immunological types of infection
Journ. Am. Med. Assoc. 1er Mai 1967, 200, p. 365-373.
- KUNKEL H.G., LABBY D.H. - Chronic liver disease following infec-
tious hepatitis. II. Cirrhosis of the liver
Ann. Int. Med. mars 1950, 32, p. 433-450.

- LAIGNEL LAVASTINE, GALLOT H.M., LECOMTE Mmo, GAULTIER Mmo -
Etude anatomo-clinique d'un ictère grave prolongé cirrho-
gène.
Bull. Mém. Sic. Méd. Hôp. Paris 21 mai 1937, p. 695.
- LOEPER M. - Les hépatites
Masson éd. Paris 1935.
- MIGEON A. - Sur le rôle des virus des hépatites dans l'étio-
logie de certains processus cirrhotiques.
Thèse de Lyon 1954.
- PATEK A.J. - Relation between acute hepatitis and liver
cirrhosis.
Am. Journ. Med. Mars 1950, 8, p. 267-268.
- PERKINS R.F., BAGGENSTOSS A.H., SNELL A.M. - Viral hepatitis
as a cause of atrophy and cirrhosis of the liver
Proc. Staff. Meet. Mayo Clin. 24 mai 1950, 25, p. 287-290.
- PRIME A. - Contribution à l'étude des cirrhoses consécutives
aux hépatites virales (à virus A et B).
Thèse de Marseille 1960.
- RATNOFF O.D. - Post-hepatitic cirrhosis
Journ. Am. Med. Assoc. 2 Nov. 1957, p. 1096-1098.
- REYNELL P.C. - Post-hepatitis cirrhosis
Lancet 31 Juillet 1954, 11, p. 215-216.
- RUMBALL, MARION, SANDERS - Post-hepatitis cirrhosis treated
with aureomycin
Gastro-Enterology 1950, 14, p. 432-444.
- SALADIN VELEZ - Contribution à l'étude des hépatites primi-
tives ictériques et cirrhogènes.
Thèse de Paris 1946.
- SHELDON W.H., JAMES D.F. - Cirrhosis following infectious
hepatitis.
Arch. Int. Med. 1948, 81, p. 666-689.
- SHERLOCK S. - Post-hepatitic cirrhosis
Lancet 29 mai 1948, 1, p. 817-822.

- SOHIER R., BENAZET, MOREL, CHASTEL - Cirrhose vraisemblablement consécutive à une hépatite à ultra-virus. Rétrocession des manifestations cliniques et des lésions histologiques après administration d'auréomycine et de terramycine.
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris 7 Nov. 1952, 33, p. 1169-1174.
- SPAIN D.M. - Post-hepatic cirrhosis
Am. Journ. Gastro-entérol. Oct 1955, 24, p. 428-435.
- STAHL J., BOCKEL R. - Hépatite anictérique cirrhogène
Soc. Méd. Strasbourg 27 Avril 1963.
- THALER H. - Ueber die formale Pathogenese der post-hepatischen Lebercirrhose
Beitr. path. Anat. 31 mai 1952, 112, p. 173-186.
- TRAISSAC F.J. - Les cirrhoses infectieuses
Revue Intern. Hépatol. 1951, p. 126-136.
- VARAY A., BERTHELOT J. - Les hépatites virales
Masson éd. Paris 1969.
- WAREMBOURG H., NIQUET G. - Cirrhose post-nécrotique secondaire à une hépatite anictérique. A propos d'un cas.
Lille Méd. Juillet 1962, 7, p. 508-515.

TABLE DES MATIERES

	pages
I- INTRODUCTION	1
II- HISTORIQUE	5
III- ETIOPATHOGENIE	10
IV - ANATOMO-CLINIQUE	14
V - LES FORMES CIRRHOGENES	21
VI - DIAGNOSTIC	29
VII- TRAITEMENT	36
VIII- CONCLUSIONS	43
BIBLIOGRAPHIE	45

